

Thesis

MUNICH

1966

HÄMOGLOBINGEHALT UND GESTEIGERTE HÄMOLYSE
BEI PATIENTEN MIT MALIGNEN TUMOREN
IM HALS-NASEN-OHREN-BEREICH

Siegbert Weidenhiller

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER HALS-NASEN-OHREN-KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. A. HERRMANN

HÄMOGLOBINGEHALT UND GESTEIGERTE HÄMOLYSE BEI
PATIENTEN MIT MALIGNEN TUMOREN IM HALS-NASEN-
OHREN-BEREICH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Siegbert Weidenhiller
aus Hütting (Bayern)

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz. Dr. H. GASTPAR
Correferent:	Professor Dr. A. HERRMANN
Dekan:	Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dez. 1966

EINLEITUNG

Es ist eine Erfahrungstatsache, daß viele maligne Tumoren, unabhängig von ihrer Lokalisation und ihrem histologischen Aufbau, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Anämie aufweisen. Zahlreiche Autoren befaßten sich mit diesem Phänomen, für dessen Entstehung die verschiedensten Ursachen genannt werden. HOFF (14) prägte für diese Form des Erythrocytenmangels den Ausdruck des "Danaiden-Phänomens", da es ihm nicht gelang, die Anämie der Tumorpatienten durch Bluttransfusionen zu kompensieren; das "Faß ohne Boden" war nach kurzer Zeit wieder ausgelaufen, die Anämie stellte sich wieder ein. SCHLEGEL (29) spricht von einer "latenten hämolytischen Anämie", WASSERMAN (33) von einer "hemopathic hemolytic anemia". Die folgende Literaturübersicht versucht, die Ansichten einiger Autoren zu diesem Thema zu umreißen.

LITERATURÜBERSICHT

Für die Entstehung einer Tumoranämie werden verschiedene Ursachen angeführt. Es wird versucht, diese aus der eingesehenen Literatur zusammenzufassen.

Blutverluste

sind nach WASSERMAN (33) vor allem bei solchen Tumoren in Betracht zu ziehen, die eine starke Tendenz zum Zerfall zeigen und außerdem durch ihre Lage den Blutaustritt begünstigen, z. B. Tumoren des Magen-Darm-Traktes, der Niere, der Lungen und Atemwege. Er weist jedoch darauf hin, daß das Ausmaß der dabei auftretenden Blutverluste im allgemeinen nicht so stark sei, daß sie alleine genügen würden, eine Anämie zu verursachen. Denn bei normaler Funktion des Knochenmarkes und der Erythrozyten werden diese Verluste durch die kompensatorische Blutneubildung ausgeglichen, die ein Mehrfaches der für die Erhaltung des "steady state" notwendigen Norm erreichen kann.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen HYMAN und HARVEY (15) auf Grund von Untersuchungen an 45 Patienten, bei denen biopsiegesicherte Carcinome vieler Arten in fortgeschrittenem Stadium vorlagen. Obwohl die Lokalisation einen Blutverlust ausschloß, fanden sich in über 90 % der Fälle Anämien verschiedener Intensität.

Veränderungen der Blutbildung und des Blutabbaues

Die Konstanz der Erythrocytenmenge wird im Normalfall dadurch gewährleistet, daß über komplizierte, teilweise noch ungeklärte Mechanismen die Menge der neugebildeten Blutkörperchen in etwa proportional derjenigen ist, die in der entsprechenden Zeiteinheit abgebaut wird (RUHENSTROTH-BAUER (28)).

Blutbildungsstörungen

Besonders erwähnt werden Störungen des Eisen-Stoffwechsels, ferner eine allgemeine Herabsetzung der Knochenmarksaktivität im Gefolge von Tumoren.

Eisen-Stoffwechsel bei Tumoren:

HEILMEYER (12a) schreibt zu diesem Thema:

Beim Infekt, ebenso bei ausgedehnten Entzündungen, bei Gewebsein-schmelzung, bei Tumoren kommt es zu einer grundsätzlichen Umstel-lung im Eisen-Stoffwechsel, den er als "angeregten Zustand des Eisen-Stoffwechsels" bezeichnet hat. Das Serumeisen sinkt ab, der Eisenab-strom aus dem Plasma ist gesteigert, ebenso ist der gesamte Plasmaeisen-turn-over erhöht; die Eisenresorption, mit Radioeisen geprüft, ist normal oder erhöht, während die Serumeisenwerte nach oraler Belastung keinen oder nur einen geringen Anstieg zeigen, weil das Eisen offenbar von der Leber zurückgehalten wird oder sehr rasch ins Gewebe abströmt. Eisen wandert nicht in demselben Maße ins Knochenmark wie beim Gesunden, sondern eine größere prozentuale Quote strömt dem RES und dem peri-pheren Gewebe zu, wo es besonders in der Umgebung von Entzündungs-herden gefunden wird. Die Eisenutilisation für die Hämoglobinbildung ist relativ vermindert, obwohl die absoluten Werte infolge der erhöhten Blut-mauserung gesteigert sein können. Der Eiseneinbau in die Erythrocyten ist also prozentual geringer als normal, der Erythrocytenabbau dagegen gesteigert. Alle diese Vorgänge führen, wenn sie länger andauern, zu einer Anämie, die gewöhnlich eine normochrome ist, da Zell- und Farb-stoffbildung in gleicher Weise geschädigt sind bzw. den gesteigerten An-sprüchen eines raschen Zerfalls nicht gerecht werden. Die Ursachen der Infektanämie - die der Autor bezüglich ihrer Pathogenese mit der Tumor-anämie zusammenfaßt - ist immer noch nicht restlos geklärt. . . "Die von uns anfänglich vertretene Vorstellung, daß die Abwanderung des Eisens in das RES zur Infektanämie führe, kann nicht vollständig auf-rechterhalten werden, da die künstliche Erhöhung des Serum-Eisens durch dauernde intravenöse Eisenzufuhr die Hämoglobinbildung kaum bessert. Es liegt also eine echte Eisenverwertungsstörung vor. Die Infektanämie gehört also in die Gruppe der sideroachrestischen Anämien im weiteren Sinne. Dagegen haben die neuesten Untersuchungen die Bedeutung der Eisenstoffwechsel-Umstellung im "angeregten Zustande" etwas klarer erkennen lassen. Das im RES und am Rande von Entzündungsherden zur Anreicherung kommende Hämosiderin hat nämlich die Fähigkeit, Bakte-rientoxine und Gewebszerfallsgifte zu entgiften. Dieses unspezifische Ent-giftungssystem bleibt so lange in Tätigkeit, bis es durch die Bildung spe-zifischer Antikörper unnötig gemacht wird".

HYMAN und HARVEY (15) überprüften mit radioaktivem Fe 59 verschie-dene Werte des Eisenstoffwechsels an 45 Patienten mit fortgeschrittenen Carcinomen. Sie fanden dabei folgende Ergebnisse:

Der Plasma-Eisen-Spiegel war bei 31 von 45 Fällen erniedrigt. Der Plasma-gehalt an eisenbindendem β_1 -Globulin, dem Transferrin, war bei diesem Personenkreis in gleichem Maße vermindert. Die Zeit, in der das radioaktive Eisen aus dem Serum verschwand, die "iron disappearance rate", war bei 19 Patienten verkürzt, bei 16 im Bereich der Norm, während sie in 10 Fällen den Normalwert überschritt.

Die Prüfung der Eisenuutilisation ergab in 69 % der Fälle bei 14-tägiger Versuchsdauer normale bis leicht gesteigerte Werte.

Knochenmarksaktivität bei Tumoranämien

Viele Autoren behandeln das Verhalten des Knochenmarks beim Entstehen der Anämie im Gefolge von Tumoren.

Nach SCHULTEN (30) kann das Knochenmark durch Toxine von Bakterien, durch eine Niereninsuffizienz und auch durch giftige Stoffe, die von bösartigen Tumoren ausgehen, in seiner Tätigkeit so gehemmt werden, daß es den Ansprüchen nicht mehr gewachsen ist.

Auch MARK (23) erwähnt eine von Tumoren ausgehende toxische Wirkung auf die blutbildenden Organe als Komponente, die bei der Pathogenese der Tumoranämie zu berücksichtigen sei.

FLEISCHHACKER (9) bemerkt zu dieser Frage, daß die normochromen Anämien bei malignen Tumoren ohne Markmetastasierung und auch bei gutartigen Neubildungen, wenn Blutverluste auszuschließen sind, als Folge einer toxischen Markschädigung durch Stoffwechselprodukte aufzufassen sind, wozu in einzelnen Fällen noch hämolytische Einflüsse durch die Entstehung von Kälteagglutininen und anderen Antikörpern kommen.

WASSERMAN (33), dessen Untersuchungen bei der Betrachtung der Hämolyse als pathogenetischen Faktors noch eingehend angeführt werden, sieht eine Hauptursache für die verminderte Zahl der Blutzellen in "metabolischen Störungen (derangements)", welche die Produktion der Erythrocyten "störend beeinflussen".

HYMAN und HARVEY (15) stellten bei ihren schon erwähnten Nachforschungen mit radioaktivem Fe 59 bei 78 % der Tumorpatienten eine normale oder nur geringfügig verminderte Aktivität des Knochenmarkes fest, während sie in den restlichen Fällen erhöht war.

CHODOS und MOSES (4) untersuchten ebenfalls die Anwendung von Eisen zur Bildung von Erythrocyten. Aus ihren Ergebnissen folgerten sie, daß beim Carcinom die Blutbildung nicht unterdrückt ist.

Steigerung des Blutabbaues

Als Schwierigkeiten bei der Kontrolle der Frage, ob bei Tumoranämien die roten Blutzellen in verstärktem Maße abgebaut werden, bezeichnen die Autoren die Tatsache, daß die Zeichen der normalen Erythrocytenauflösung - im folgenden ausführlich besprochen - bei Patienten mit malignen Geschwülsten trotz deutlicher Anämie nicht oder nur leicht gesteigert sind. SCHLEGEL (29 a) spricht von einer "latenten hämolytischen Anämie", und HOFF (14) vom "Danaiden-Phänomen". Die Untersuchungen von HYMAN und HARVEY (15) ergaben nur in 4 % eine deutliche Erhöhung der Hämolyse, in 54 % einen leichten Anstieg, in 42 % aber keine wesentliche Änderung.

Der Bilirubingehalt des Serums zeigt nach FISCHER (8) keine gesteigerten Werte. HEILMEYER (12 b) betont, daß daraus nur begrenzte Folgerungen zu ziehen sind, da der Glucuronisierungsmechanismus der Leberzelle einem erheblich vermehrten Bilirubinanfall gewachsen ist, so daß das Serumbilirubin gar nicht oder nur geringfügig anzusteigen braucht.

Nach SCHLEGEL (29 a) zeigt sich die fäkale Ausscheidung von Urobilinkörpern normal oder nur mäßig erhöht. Durch die Bestimmung des Stercobilin im Stuhl läßt sich die "latente Blutumsatz-Steigerung" ebenso wenig erfassen wie durch Messung der Menge des Urobilinogens im Stuhl, wie HYMAN (15) und WASSERMAN (33) feststellen. Auch besteht bei der Tumoranämie keine Möglichkeit, die erhöhte Blutmauserung aus der Urobilinogenausscheidung im Harn zu erkennen (33, 8).

Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungsergebnissen wirft FISCHER (8) die Frage auf, ob nicht ein Teil des Hämoglobins in diesem Falle über farblose Zwischenstufen abgebaut werde.

STICH (31) führte in-vitro-Versuche durch, bei denen als Endprodukt des Hb-Abbaues farblose Verbindungen entstanden sind, so das Mesobilileukan, die allerdings große Aggregationsneigung zu gefärbten Verbindungen zeigten. Weiter berichtet er vom Nachweis großer Mengen von Mesobilifuscin, ebenfalls einer farblosen Verbindung, bei gewissen Formen hereditärer hämolytischer Anämien, die immerhin die Möglichkeit erkennen lassen, daß der Hb-Abbau einmal anders geschaltet wird und direkt zu farblosen Stufen läuft. Allerdings hat er unter biologischen Bedingungen noch keine Hämolyse gefunden, die nicht eine Vermehrung von Tetrapyrrolkörpern, zumindest im Stuhl, gezeigt hat.

Nach GILBERTSEN (10) spiegelt sich die Intensität der kompensatorischen Blutbildung in der Menge des mit dem Stuhl ausgeschiedenen Mesobilifuscin wider, da dieses Pigment "der anabolen Phase des Hb-Moleküls entstammt".

Nach FISCHER (8) bleibt die als Maß für die Aktivität des Knochenmarks zu betrachtende Reticulocytenzahl stets im Bereich der Norm. SCHLEGEL (29 a) bezeichnet den Knochenmarksbefund als unspezifisch bzw. dem Grundleiden entsprechend.

Einen Milztumor verursacht nach SCHLEGEL (29 a) die Blutumsatzsteigerung bei den Tumoren nicht. Derselbe Autor konnte nachweisen, daß der Milz für die gesteigerte Zerstörung der Erythrocyten im Rahmen einer Tumoranämie wahrscheinlich keinwesentliche Bedeutung zukommt, ihre Exstirpation bewirkt keine Verbesserung der Verhältnisse im Blut.

SCHLEGEL (29 a) brachte neben anderen Autoren durch seine Untersuchungen über die Lebensdauer von roten Blutzellen, die mit radioaktivem Cr ⁵¹ markiert wurden, den sicheren Beweis für die Annahme, daß die Erythrocyten im Organismus von Carcinomträgern schneller als im Normalfall abgebaut werden. Er übertrug derart gekennzeichnete Erythrocyten aus einem gesunden Organismus in den eines Carcinompatienten und fand, daß ihre Lebensdauer sich im Blut des Tumorträgers deutlich verkürzte; bei mehr als der Hälfte der geprüften Fälle auf 60 - 70 Tage und darunter.

HYMAN und HARVEY (15) kamen mit der gleichen Methode zu ähnlichen Ergebnissen: nach 35 Tagen waren in allen Fällen 50 % der übertragenen Erythrocyten zerstört. Bei 80 % der Untersuchten war die Zellzerstörungsrate mäßig bis deutlich gesteigert und wuchs bei wiederholten Übertragungen auf denselben Patienten mit dem Fortschreiten der Krankheit noch weiter an.

Zahlreiche Untersuchungen wurden durchgeführt, um die Fragen zu klären, die die Ursachen und Mechanismen der gesteigerten Hämolyse betreffen. RUHENSTROTH-BAUER (11) schreibt über die Vorgänge bei der Zerstörung der roten Blutzellen im gesunden Organismus, die zur Erhaltung einer konstanten Erythrocytenzahl erforderlich sind: Die Kenntnisse über die in-vivo-Hämolyse sind, was ihre Ursachen betreffen, noch sehr unvollständig. Seit langem kennt man zwar schon Unterschiede zwischen alten und neuen Erythrocyten, die die Funktion der Membran betreffen, wie z. B. das Absinken der osmotischen Resistenz mit fortschreitendem Alter der Zellen und die gleichzeitige Zunahme der Zelldichte. Aber diese und ähnliche Veränderungen sind Begleiterscheinungen und nicht Kernpunkt der Erythrocytenalterung, der in biochemischen Änderungen der Zellen zu suchen ist.

Schon PONDER (26) verweist auf den engen Zusammenhang, der zwischen Hämolyse und dem Stoffwechsel der roten Blutkörperchen besteht. Nach seinen Messungen wird das charakteristische Ionenungleichgewicht, das in einer hohen intrazellulären Kalium- bzw. extrazellulären Natrium-

Konzentration besteht, im ersten Stadium der Hämolyse, von Ponder als "prolytische Phase" bezeichnet, in bezeichnender Weise abgebaut: Bei noch intakter Membran strömt Kalium aus der Zelle heraus und Natrium in sie hinein (S. 227). Die dem Ionenaustausch folgenden Volumen- und Formveränderungen sind immer gleich und führen letzten Endes zur Zerstörung der Erythrocytenmembran und zum Austritt des Hämoglobins. Bei seinen Untersuchungen über die Ursache dieses Phänomens bemerkte er, daß u. a. Substanzen, die die Glykolyse teilweise oder vollständig hemmen, den "prolytischen Ionenaustausch" innerhalb kürzester Zeit herbeiführen können (S. 367). Zur selben Zeit durchgeführte Messungen mit radioaktiven Substanzen ergeben erste Hinweise, daß das im Zellinnern vorhandene Kalium durchaus in der Lage ist, die Zellmembran zu durchwandern, ohne daß ein Ausgleich des Ionengefälles eintritt. PONDER sprach die Vermutung aus, daß das Ionenungleichgewicht an das Arbeiten einer Ionenpumpe gebunden sei, welche die Energie für den Transport der Ionen gegen das Konzentrationsgefälle aus der Glykolyse beziehe.

Dieser postulierte Mechanismus findet eine Bestätigung in analogen Vorgängen anderer physiologischer Strukturen, bei denen ebenfalls eine Abhängigkeit von energieliefernden Prozessen nachgewiesen werden konnte (13). Werden diese geschwächt, z.B. durch Kälteeinwirkung, oder gar ausgeschaltet, z.B. durch Anoxie oder Fermentblocker wie Natrium-Cyanid, so resultiert daraus ein sich langsam entwickelnder Ausgleich des Ionenungleichgewichts.

Ziel zahlreicher Untersuchungen war es daher, festzustellen, ob die Alterung der Erythrocyten durch ein Nachlassen der Stoffwechselleistungen mitbedingt wird, d.h. das Verhalten der am Zellstoffwechsel beteiligten Prozesse zu überprüfen und zu erkennen, welche Elemente oder welche biologischen Systeme jenes Ausmaß an Veränderungen erreicht haben müssen, um als Auslöser der in vivo-Hämolyse zu fungieren.

Als Maß für die Aktivität der energieliefernden Vorgänge einer Zelle kann das Verhältnis der Konzentration an Adenosintriphosphat (ATP) zu der von Adenosindiphosphat (ADP) angesehen werden (17). Aus den Arbeiten von LÖHR und Mitarbeiter (21) geht hervor, daß der Gehalt an ATP und ADP von menschlichen Erythrocyten während der ersten 60 Tage ein ziemlich festes Verhältnis von 5 : 1 aufweist. Darnach erniedrigt sich die ATP-Konzentration, so daß nach ungefähr 90 Tagen ein Verhältnis von 1,15 : 1 zu finden ist. Ebenso wurde das Verhalten zweier Fermente untersucht, die bei der Bildung energiereicher Verbindungen beteiligt sind, nämlich der Phosphoglycerinaldehyd-dehydrogenase und der Glucose-6-phosphat-dehydrogenase. Das erste Ferment steuert im Rahmen der Glykolyse das Ausmaß der Dehydrierung des Phosphor-glycerin-aldehyds, der Reaktion, die durch Bildung

von ATP aus ADP den eigentlichen energieliefernden Schritt des Systems darstellt (17). Bei Erythrocyten, die ein Alter von 60 Tagen erreicht haben, beträgt die Konzentration des dehydrierenden Fermentes nur noch die Hälfte des ursprünglichen Wertes. Wie oben ausgeführt, beginnt zum gleichen Zeitpunkt die Konzentration des ATP zu fallen.

In vitro-Versuche von RUHENSTROTH-BAUER (28) ergaben, daß bei Blockierung dieses Fermentes durch Monojodessigsäure der ATP-Gehalt in dem Augenblick absinkt, in dem zwei Drittel der Dehydrogenase ihre Wirksamkeit verloren haben. Der Autor nimmt an, daß der Abfall der ATP-Konzentration bei der Erythrocytenalterung in ähnlicher Weise dann einsetzt, wenn der Umfang der Inaktivierung der Dehydrogenase ein kritisches Maß überschritten hat.

Der Abfall der Glucose-6-phosphat-dehydrogenase führt zu einer Störung des Pentosephosphat-Zyklus (21). Dadurch wird die Bildung von ATP aber nur wenig beeinträchtigt, da bei der Dehydrierung des Glucose-6-phosphats reduziertes Triphospho-pyridin-nucleotid entsteht, das nur selten zur Bildung von ATP herangezogen wird (17). Der Energiestoffwechsel wird jedoch wahrscheinlich indirekt in Mitleidenschaft gezogen, da eine Störung des Pentosephosphat-Zyklus eine Störung der Nucleotid-Synthese nach sich zieht (28). Versuche von DONOHUE und Mitarbeitern (7) ergaben, daß der Zusatz von Inosin und Adenosin zu Blutkonserven die Auflösung der Erythrocyten hemmt.

Nach RUHENSTROTH-BAUER (28) ist die Alterung und Zerstörung der Erythrocyten ein Vorgang, der in diesen selbst abläuft, nach Art einer "inneren Uhr". Prinzipiell hält er jedoch noch eine zweite Möglichkeit des Erythrocytenabbaues für denkbar: "Die Erythrocytenmembran wird mit Hämolytinen besetzt, die aus dem Plasma stammen und sich nach Zufallsgesetzen an Rezeptoren der Membran heften. Nach Überschreiten einer Grenzbesetzung käme dann die Hämolyse zustande, bei der Organe des RES wie Leber und Milz aktiven Anteil nähmen".

PONDER (26) macht zu dieser Frage folgende Ausführungen (S. 311): Wenn der Zerstörungsprozeß, dem die Zellen unterworfen sind, von der Zelle selbst ausgeht, wie bei der Alterung, so gilt für die Verminderung der Zellen im Gleichgewichtszustand

$$dN/dt = p - a \cdot N_0 = 0$$

wobei N_0 den speziellen konstanten Wert der Erythrocyten für den Gleichgewichtszustand,

"a" den Bruchteil der in der Zeiteinheit zerstörten Zellen,

"p" die Neuproduktion von Zellen darstellt.

Werden nun Zellen übertragen, so gilt für ihre Abnahme im fremden Organismus

$$dN/dt = -a \cdot N_0, \text{ da } p = 0$$

Daraus folgt: $N/N_0 = (1 - at)$

Eine graphische Darstellung der Erythrocytenmenge gegen die Zeit zeigt einen linearen Verlauf.

Mathematischschwieriger liegen die Verhältnisse bei der Hämolyse durch einen "extrinsic factor", z. B. durch Hämolsine. Die Zahl der jeweils zerstörten Zellen ist dabei eine Funktion der noch verbliebenen Zellen.

Mathematisch ausgedrückt:

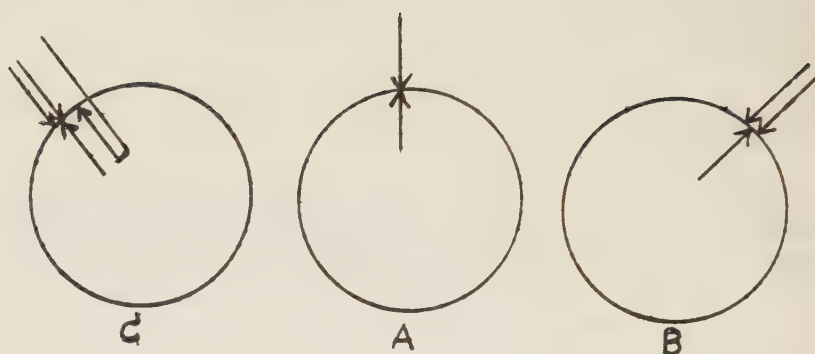
$$N/N_0 = e^{-at}$$

Eine graphische Darstellung des Verlaufs ergibt einen exponentiellen Verlauf.

Nach MILLER und Mitarbeitern (24), SCHLEGEL (29 a) zeigen die Überlebenskurven von Erythrocyten, die aus gesunden Organismen wiederum auf Gesunde übertragen wurden, ziemlich übereinstimmend einen linearen Abfall der Erythrocytenmenge, so daß für die normale in vivo-Hämolyse weitgehend die Alterung der Blutkörperchen verantwortlich gemacht wird.

Für die Steigerung der Hämolyse, die am Entstehen der Tumoranämie mitbeteiligt sein kann, stehen nach SCHLEGEL (29 a) prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Diskussion:

Bei physiologischen Verhältnissen geht die rote Zelle durch die Änderung seiner Bestandteile, also durch endogene Faktoren bei konstanten Milieubedingungen zugrunde (A). Bei inneren Erkrankungen mit latenter Blutumsatzsteigerung tritt eine Steigerung der Aggression der Umgebungseinflüsse auf. Der Autor hat das durch den sogenannten Kreuztest bewiesen: Blutkörperchen aus einem gesunden Organismus, die auf einen Patienten mit latenter hämolytischer Anämie übertragen wurden, zeigten eine deutliche Verkürzung der Lebensdauer, die bei den Versuchsbedingungen nur durch die Änderung des Milieus zu erklären ist. Umgekehrt ist die Lebensdauer von Erythrocyten, die von einem Patienten dieser Anämieform in den Organismus eines Gesunden gebracht wurden, in diesem geringfügig verlängert. Die Verschlechterung des Milieus könnte nun auf zwei Wegen den Zerfall des Erythrocyten herbeiführen: entweder durch direkte Einwirkung auf ihn (B) oder indirekt durch Induktion von Zellveränderungen, die zum vorzeitigen Untergang der Zelle führen, also durch eine Beschleunigung des normalen Alterungsvorganges des roten Blutkörperchens (C).



Um eine Entscheidung zu treffen, welche von den beiden Möglichkeiten richtig ist, wurde eine große Zahl derjenigen Systeme untersucht, deren Aktivität durch die sekundären Zellveränderungen in Mitleidenschaft gezogen werden könnte.

SCHLEGEL und KAPPEST (29 b) befaßten sich bei ihren Untersuchungen der inneren Erkrankungen mit latenter Blutumsatzsteigerung mit dem Verhalten der Katalase-Fermente, die im Erythrocyten H_2O_2 zu O_2 dehydrieren. Sie übertrugen markierte gesunde Erythrocyten auf einen Kranken mit gesteigerter Hämolyse. Die Kontrolle der Lebensdauer der gesunden Zellen im kranken Milieu ergab einen linear verkürzten Verlauf. Bei der Überprüfung der Katalase-Aktivität war aber keine Störung der Fermenttätigkeit durch das gesteigert aggressive Milieu zu erkennen; der Abfall des "Katalaseindex", der in bestimmten Zeitabständen gemessen wurde, war bei Zellen, die nur kurze Zeit überlebten, genau so steil wie bei solchen, deren Lebensdauer nur wenig verkürzt war. Würde der erniedrigte Katalasegehalt die vorzeitige Erythrocytolysen verursachen, so müßte der Index bei gleichzeitiger Messung in den längerüberlebenden Zellen erhöht sein.

Die von LÖHR und Mitarbeitern (21) durchgeführten Untersuchungen zeigten, daß eine Insuffizienz bei der Bildung energiereichen Phosphats mit einer Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer einhergeht. Nach ihren Ausführungen ist diese ungenügende Produktion auf eine Verminderung des Gehaltes an den Fermenten Glycerinaldehyd-phosphat-dehydrogenase zurückzuführen. Es gelang aber nicht nachzuweisen, auf welche Weise es zu dieser Inaktivierung der "Schlüsselenzyme" der Zelle kommt.

WASSERMAN (33) stellt bei seinen Experimenten fest, daß der Verlauf der Erythrocyten-Überlebens-Kurven, die sich aus der Überlebenszeit transfundierter gesunder roter Zellen in einem Organismus mit "hemopathic hemolytic anemia" ergeben, zwar steiler als normal, aber linear erfolgt. Der Autor wertet dies als Hinweis darauf, daß die erhöhte Zellzerstörungsrate durch eine beschleunigte Alterung der Erythrocyten "unter dem Einfluß eines ungünstigen Plasma- oder Körpermilieus" bedingt werde. Die Ursache hierfür sieht er teilweise in metabolischen Entgleisungen (marked metabolic derangements"). Diese führten zu einer beschleunigten Abnützung ("wearing out") der enzymatischen Aktivität, welche für die Integrität der roten Zelle oder ihrer Membran verantwortlich sei.

WASSERMAN (33) nennt jedoch noch eine weitere Ursache für Anämie im Gefolge von Tumoren, die zur Frage überleitet, in welchem Maße exogene Faktoren daran beteiligt sind. Er sieht nämlich neben der beschleunigten Abnützung der Stoffwechsel-Fermente der Zellen einen zweiten Grund für die "hämopathische Hämolyse" in der Aktivitätsminderung von "Plasma-Inhibitoren", welche die potentiellen Hämolsine des Plasmas im Normalfall an der Entfaltung ihrer Wirksamkeit verhindern. Als Ursache für diese Veränderung bezeichnet er "allgemeine Stoffwechsel-Abweichungen" ("general metabolic aberrations"), die mit der zugrunde liegenden Krankheit in Zusammenhang stehen sollen.

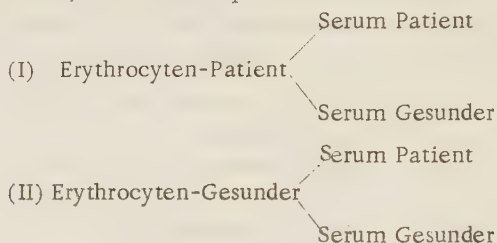
Auch PONDER (26) hat in seinen Arbeiten auf die Existenz eines "Lysin-Inhibitor-Accelerator-Komplexes" hingewiesen, der im Plasma vorhanden sein und möglicherweise an der Erythrocytenmembran haften soll. Normalerweise wird diesem System für die Zerstörung der roten Blutzellen keine oder nur eine minimale Rolle zugeschrieben, da es sich in einem inneren Gleichgewicht befinden soll, in dem sich die Wirkungen gegenseitig aufheben. Wird aber das Gleichgewicht gestört, durch Abnahme der Inhibitoren oder Vermehrung der Lysine, so könnte die intravitale Hämolyse zu einer Steigerung des Blutabbaues beitragen.

Nach den Mitteilungen von LINKE (20) sind die Lysine, zu denen vor allem Lysolecithin und Fettsäuren gehören, im Plasma locker an die Inhibitoren gebunden, zu denen Proteine-Albumine und Globuline (26) und Lipotide, vor allem Lecithin und Cholesterin (26) zu rechnen sind. Dieser "Lysin-Inhibitor-Komplex" befindet sich im Gleichgewicht mit einer geringen Konzentration an freien Lysinen. Als dritte Komponente wirken die Acceleratoren beschleunigend auf eine schon ablaufende Hämolyse. PONDER (26) bezeichnet als wichtigste Substanz dieser letzten Gruppe das Indol.

Sehr eingehende Untersuchungen über die Beteiligung von Plasmafaktoren an der Entstehung der Tumoranämie hat FISCHER (8) angestellt. Er beobach-

tete, daß diese Anämieform mit ihren charakteristischen Merkmalen - wie sie oben beschrieben wurden - nicht nur bei Tumoren, sondern grundsätzlich bei vielen Erkrankungen mit gesteigertem Zell- und Gewebszerfall auftritt. Daraus folgerte er, daß die beim Zellzerfall auftretenden Stoffe als exogene Faktoren einer vorzeitigen Erythrocytolyse in Frage kommen könnten.

Erste Anhalte für diese Überlegungen lieferten Untersuchungsreihen mit einem Kreuztest, dessen Prinzip kurz skizziert sei:



Einen lytischen Einfluß des Serums hielt der Autor dann für bewiesen, wenn die Werte der Hämolyse im Serum des Patienten jeweils höher lagen als im Serum des Gesunden. Tatsächlich war dies bei den Fällen der überprüften Tumoranämien festzustellen.

Die weiteren Untersuchungen von FISCHER liefen nun darauf hinaus, solche Stoffe, mit deren Auftreten bei Gewebszerstörungen aller Art zu rechnen ist, in einer Reihe von Experimenten auf ihre hämolytische Wirksamkeit zu testen. Die Methode bestand darin, die Hämolysegeschwindigkeit von normalen, unbehandelten Erythrocyten mit derjenigen zu vergleichen, die bei Vorbehandlung der roten Blutkörperchen mit Gewebszerfallstoffen zu messen ist.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Kontrolle des Einflusses von Substanzen, die bei der Auflösung von Geweben direkt ins Blut ausgeschwemmt werden. Dabei handelt es sich in erster Linie um Polypeptide wie Protamin, Histon u. ä. m.

Tab. 1		<u>% Hämolyse nach</u>	
		6 Std.	20 Std.
Unbehandelte Erythrocyten	Aktiv-Serum	2	42
	56° -Serum	0	12
Protamin-vorbehandelte E. (0,01 %; 60 min.; 37°)	Aktiv-Serum	15	58
	56° -Serum	0	53
Histon-vorbehandelte E. (0,05 %; 60 min.; 37°)	Aktiv-Serum	21	100
	56° -Serum	4	100
Fibrinolyse-Polypeptide (gemeinsam mit Serum inkub.)	Aktiv-Serum	30	100
	56° -Serum	19	100

Das Ausmaß der Hämolyse bei den vorbehandelten Erythrocyten bezeichnet der Autor als deutlich gesteigert gegenüber den unbehandelten. Über die Bedeutung des 56^O-Serums s. u.

Eine weitere Versuchsreihe ähnlicher Art betrifft die Wirkung der proteolytischen Fermente auf die Hämolyse. Der Autor wählte Plasmin und Thrombin, weil diese Fermente unter pathophysiologischen Verhältnissen auch in vivo eine Rolle spielen können (siehe Tab. 2)

Tab. 2		% Hämolyse nach	
		6 Std.	20 Std.
Unbehandelte Erythrocyten	Aktiv-Serum	7	42
	56 ^O -Serum	0	23
	Puffer-Kontrolle	0	0
Plasmin-vorbehandelte Ery. (0,05 %; 60 min.; 37 ^O)	Aktiv-Serum	53	100
	56 ^O -Serum	3	41
	Puffer-Kontrolle	0	39
Thrombin-vorbehandelte Ery. (50 IE; 60 min.; 37 ^O)	Aktiv-Serum	34	100
	56 ^O -Serum	0	100
	Puffer-Kontrolle	0	0

LEROY und SPURRIER (19) berichten, es ergebe sich eine erhöhte Lysebereitschaft auch dann, wenn man Erythrocyten dem Einfluß von hydrolytischen Fermenten aussetze. Diese kämen ebenfalls beim Untergang von Gewebe vor, so z. B. Glucuronidase, Hyaluronidase und Lysocym.

FISCHER (8) behandelte in einer weiteren Versuchsreihe das Ausmaß der Erythrocytolysen bei Vorbehandlung mit Polysaccharid-Komplexen und kam wie in den o. a. Versuchen zu dem Ergebnis einer deutlich gesteigerten Zellzerstörungsrate bei vorbehandelten gegenüber unbehandelten Erythrocyten.

Ferner weist FISCHER auf die höhere hämolytische Wirksamkeit des Aktivserums gegenüber dem durch Hitze inaktivierten hin. Die Anregung zu diesem Vergleich ergab sich aus Arbeiten von TERBRÜGGEN (32). Sie besagen, daß Gewebstücke, wenn sie in aktivem Serum aufbewahrt werden, bis in tiefere Zellschichten geschädigt wurden als bei Inkubation in inaktivem Serum. Versuche von FISCHER (8) mit Aufschwemmung von Erythrocyten in homologem Serum zeigten, daß auch die Auflösung der roten Blutkörperchen in Aktiv-Serum wesentlich schneller erfolgt als in Seren, die inaktiviert waren. Der gleiche Autor untersuchte auch das Verhalten des Komplements im Verlauf der Hämolyse. Er konnte nachweisen, daß sich die Geschwindigkeit der Hämolyse erniedrigt, wenn dem Serum Komponenten des Komplements entzogen werden. Durch Messung der Konzentrationen der verschiedenen Komplement-Faktoren ließ sich

weiterhin zeigen, daß die Hämolyse mit einem Verbrauch sämtlicher dieser Faktoren einhergeht.

Vieles deutet also nach FISCHER darauf hin, daß das Komplement bei der Zellauflösung beteiligt ist und verbraucht wird. In der Frage, wie das Komplement der Erythrocytolyse bewirkt, vertritt der Autor die Auffassung (8), daß durch Einwirkung der verschiedenen Bestandteile des Komplements aufeinander ein "Cytolysin", z. B. Lysolecithin entsteht. Diese Substanz würde dann gleichsam in der Lipoidhülle der Zellmembran "hineingelöst" und führte den Zusammenbruch der Zellpermeabilität herbei. Die gleichen Gedanken vertreten auch BERGENHEIM (1) und ISLIKER (16).

Einen brauchbaren Ansatz zur experimentellen Prüfung dieser Annahme lieferte die Überlegung, daß dem Verbrauch der Komplementkomponenten bei der Zellauflösung ein Anstieg des cytolytischen Endproduktes gegenüberstehen muß (8). Dessen Konzentration kann durch die lytische Aktivität des jeweiligen Serums gemessen werden. Tatsächlich gelang es FISCHER zu zeigen, daß eiweißfreie Filtrate aus Aktivseren noch in wesentlich höheren Verdünnungen zellauflösend wirken als Filtrate aus inaktivierten Seren oder solchen, bei denen verschiedene Komponenten des Komplements entfernt sind oder die Komplementbildung verzögert wird, z. B. durch Zusatz von Heparin. Der gleiche Untersucher konnte nachweisen, daß das Komplementlysin in der Phospholipoid-Fraktion der Serumextrakte zu finden ist. Die weitere papierchromatographische Auftrennung ergab, daß die Substanz eine scharf umgrenzte Zone bildet, die nach den Erfahrungen des Autors dem Lysolecithin zuzuordnen ist.

Die meisten bisher erwähnten Verfasser behandeln auch die Frage, ob die Tumoranämie durch das Auftreten von Antikörpern mitbedingt wird.

DACIE (5) nennt als mögliche Ursachen für deren Entstehung grundsätzlich zwei Mechanismen: entweder eine Veränderung des Erythrocyten selbst, wodurch das eigene antikörperbildende Gewebe ihn als "fremd" empfindet; oder eine ungewöhnliche Reaktion von seiten des antikörperbildenden Apparates - verursacht durch endogene oder exogene Reize von bisher unbekannter Art - gegenüber dem unveränderten Erythrocyten.

MAIER (22) berichtet zu diesem Thema: "Beobachtungen sind gemacht worden, daß Tumorgifte manchmal streng spezifisch auf individuelle Erythrocyten gerichtet sind, d. h. eine Sensibilisierung derselben vorausgeht. Damit handelt es sich aber um Antikörper". Außerdem kann "bei chronischen Krankheiten, wie Karzinom, Lymphogranulom, Leukämie, ein höherer Kälteagglutinin-Titer gefunden werden. Durch die erhöhte Traumatisierbarkeit der Erythrocyten wird die begleitende Anämie we-

nigstens teilweise als hämolytische betrachtet werden dürfen". Er fährt an anderer Stelle fort: "Kürzlich hat GROSS aus Erythrocyten von Krebskranken spezifische Hämolsine gewonnen. Er konnte zeigen, daß diese nur spezifisch auf die Erythrocyten derjenigen Tiere wirken, von denen der Krebsstamm herrührte. Auf Erythrocyten, die von Mäusen stammten, welche von einem anderen Krebsstamm befallen waren, wirkte das Hämolsin nicht. GROSS schloß daraus, daß die Karzinom-Hämolsine die Erythrocyten spezifisch sensibilisieren".

Einen "hämolytischen Einfluß durch die Entstehung von Kälteagglutininen und anderen Antikörpern" auf die Anämie bei malignen Tumoren erwähnt auch FLEISCHHACKER (9). Andererseits stellt WASSERMAN (33) in seinen Untersuchungen über die Carcinom-Anämie niemals das Auftreten von Antikörpern fest, wie sich aus den negativen Resultaten der Coombs- bzw. Raceteste ergab. Er trifft nach diesem Befund eine Einteilung in "symptomatische hämolytische Anämien", die einen positiven Antikörpertest aufweisen, und rechnet darunter Lupus erythematodes, Polyarteriitis nodosa und Kala Azar; dieser Form stellt er die "hemopathic hemolytic anemia" gegenüber, bei der keine Antikörper nachzuweisen sind. Dazu gehören Anämien bei Entzündungen, Carcinomen, chronischen Leber- und Nierenkrankheiten.

Dieser Auffassung stimmen im wesentlichen auch HYMAN und HARVEY (15), SCHLEGEL (29 a) und FISCHER (8) zu, ebenso wie RAPPORT und GRAF (27). Auch DACIE (5) rechnet die Anämien im Gefolge von Carcinomen nicht unter die "hämolytische Anämie vom Autoantikörpertyp".

Eine völlig abweichende Genese der Tumoranämie vermutet KISS (18). Nach seinen Beobachtungen erfolgt schon unter physiologischen Umständen die Neubildung sämtlicher Zellen des Blutes nicht nur in den bekannten Organen des blutbildenden Apparates, sondern zu einem wesentlichen Teil über einen anderen Mechanismus: im Inneren von alternden Blutzellen bilden sich "Biogranula", Körnchen verschiedener Größe und wechselnder Zahl. Diese treten zu einem nicht näher bestimmten Zeitpunkt aus der Zelle aus, nehmen an Größe zu und bilden auf diese Weise entsprechende neue Zellen. "Dieser Prozeß erinnert an die ... Sporenbildung der Bakterien. Wir halten die Biogranula und Sporenbildung für einen parallelen biologischen Prozeß". Die Bildung der Biogranula in Leukocyten erfolge nun bei Tumoren verstärkt. Die aus den vermehrt produzierten Granula entstehenden Leukocyten ("Onkogranulocyten") hätten die Fähigkeit, Erythrocyten zu phagocytieren und verursachten auf diesem Wege die Tumoranämie (mündliche Mitteilung).

Die Untersuchungen, die zu dieser These führten, wurden in der sogenann-

ten "feuchten Kammer" durchgeführt. Bei dieser Methode wird eine geringe Menge mit Natriumcitrat verdünnten Blutes zwischen Objektträger und Deckglas eingeschlossen und der Rand des Deckglases mit Paraffin bzw. "Eukitt-R" verschlossen, um die eingeschlossene Blutmenge vor schneller Austrocknung und sonstigen äußeren Einflüssen zu schützen.

Auch GORDIN (11) befaßte sich mit der normalen und pathologischen Granulation der Leukocyten. Seine Beschreibungen seien ausführlicher zitiert:

Die normale lebende Zelle enthält bei Betrachtung im Dunkelfeld dunkle Granula von ziemlich gleichmäßiger Größe und gleichem Bau, deren Abstände voneinander ungefähr gleich sind und trotz lebhafter Bewegung des Cytoplasmas konstant bleiben. In ihrer Nachbarschaft liegen bleichere Granula von annähernd derselben Form, aber geringerer Größe; gewöhnlich umgeben sie die dunkleren Körnchen, wobei häufig viele bleiche Granula um ein dunkles liegen. Sie sind identisch mit den "chromophoben Tröpfchen" von I. WALLGREN. Die Bewegung der Granula nimmt mit steigender Temperatur zu bis zu einem Optimum bei 37° C, sie ist ruhig, harmonisch und zweckvoll ("purposefull"). Eine Eigentümlichkeit der Granula besteht darin, daß sie sich an Engstellen in ihrer Längsachse strecken können. Ferner bilden sich sehr unregelmäßige temporäre Anastomosen zwischen ihnen aus in Form von Kanälen, Brücken und fadenförmigen Verbindungen, die gewöhnlich nach einer Weile wieder verschwinden und brechen. Die meisten Brücken entstehen bei der optimalen Temperatur (s. o.). Außerdem ist ein Überfließen ("flowing-over") von Körnchensubstanz entlang der Brücken in ein anderes Granulum zu sehen, wobei sich in der Regel nachher wieder zwei normale Granula bilden. Insgesamt kann man von einem "kommunizierenden System" von Partikeln sprechen, wobei die Körnchen keine festen Teilchen, sondern von flüssiger Konsistenz sind. Die "Granula" entstehen erst durch die Fixierung und Färbung.

Das Bild der Granulation ändert sich jedoch unter "toxischen" Bedingungen (s. u.). Im gefärbten Präparat nimmt Zahl und Größe der Körnchen zu, die Form zeigt deutliche Ungleichheiten. Beide Veränderungen entsprechen etwa dem Grade der Toxizität des die Zellen umgebenden Milieus. Der lebende "toxische" Leukocyt zeigt im Dunkelfeld eine unregelmäßige, zögernde Bewegung der Granula. Die Brückenbildung zwischen ihnen ist von sehr temporärer Natur, es sind keine deutlichen breiten Fäden zu sehen. Schließlich entwickeln sich große Tröpfchen, die jene Granula der fixierten und gefärbten Zellen in toxischen Fällen sehr ähnlich sind: i. W. größere, zahlreichere Körnchen von ungleicher Struktur. Als Ursache für die Bildung der toxischen Granulation führt GORDIN zahlreiche Faktoren an, die er unter dem Begriff der "toxic condition" zusammenfaßt; schwere

Infektionen, Leukämien, Carcinome fortgeschrittenen Stadiums, Zustand nach übermäßiger Röntgenbestrahlung, diabetische Toxikose und Lebercirrhose. Bei in vitro-Versuchen stellt sich die anomale Granulation u. a. auch bei Behandlung mit Farbstoffen und Citratpräparaten ein. Im letzteren Fall entwickelt sich die toxische Granulation im Citratblut von Patienten, deren Krankheit mit einem "toxischen Milieu" für die Leukocyten verbunden ist, schneller und stärker als bei Proben gesunder Personen. Der Grund für den Übergang der normalen in die toxische Granulation stellt GORDIN folgendermaßen dar: "When a droplet in the normal cell has obtained matter from an adjacent droplet, the surplus is passed over to other droplets. Hence the normal variation in size is very limited. In the normal cell the shifting of the droplets and the intercourse between the droplet systems and the hyaloplasma is very regular and harmonious. When a cell is injured a marked change in its amoeboid movement is observable, and the suggestion therefore presents itself that the mechanism regulating the communication between the droplets is also disturbed. The substance of which the droplets consist would thus be unevenly distributed with resulting coarse droplets; in fixed and stained preparations these would appear as coarse granules".

FRAGESTELLUNG

Die Fragestellung in der vorliegenden Arbeit richtet sich auf zwei Probleme:

1. Ist der Hb-Gehalt bei Patienten mit malignen Tumoren im HNO-Bereich durchschnittlich niedriger als bei gesunden Personen?
2. Läßt sich bei diesen Tumorträgern eine pathologisch gesteigerte Erythrocytenzerstörung feststellen?

Die Beobachtung von Anämien bei Tumoren wird sehr häufig beschrieben und mit zahlreichen Faktoren in Zusammenhang gebracht, wie aus der Literaturübersicht hervorgeht. Allerdings war keine Arbeit zu finden, die speziell das Ausmaß des Erythrocytenmangels bei Neoplasmen im HNO-Bereich betraf.

Den Anlaß zur zweiten Frage bilden vor allem Mitteilungen von FISCHER (8), SCHLEGEL (29), WASSERMAN (33), HYMAN und HARVEY (15), die besagen, daß bei malignen Tumoren die Zerstörung der roten Blutkörperchen gegenüber der Norm verstärkt erfolge. Obwohl die Autoren in Bezug auf die Ursachen dieses Vorganges nicht übereinstimmen, stellen sie doch alle fest, daß in vielen Fällen die erhöhte Erythrocytolyse einen Umfang erreichte, der eine Anämie mitverursachen kann. Die von KISS (18) vertretene Auffassung wird u. a. deshalb ausführlich erwähnt, da der Autor sie während eines Aufenthaltes an der HNO-Universitätsklinik München eingehend dargelegt hat.

METHODIK

Der Gedankengang, aus dem sich die Versuchsanordnung ergab, war folgendermaßen:

Nach den Literaturangaben können die roten Blutkörperchen von Tumorpatienten aus zwei Gründen vorzeitig zerstört werden: SCHLEGEL und Mitarbeiter (29) sowie WASSERMAN (33) betrachten es als wahrscheinlich, daß die Aktivität von Zellenzymen, v. a. der Glykolyse, durch Einwirkungen vorzeitig herabgesetzt wird, welche aus der Verschlechterung der "Milieubedingungen" bei Krankheiten mit Blutumsatzsteigerungen entstehen. Da die Integrität der Erythrocyten an die Wirksamkeit dieser Enzyme gebunden ist, ließe sich eine gesteigerte Erythrocytenzerstörungsrate bei Tumoren zwanglos aus der Verschlechterung des Milieus durch die bei Tumoren auftretenden Gewebszerfallstoffe erklären, die eine Abschwächung und verkürzte Dauer der enzymatischen Aktivität induzierten. FISCHER (8) dagegen weist darauf hin, daß bei Gewebszerfall Stoffe entstehen, die durch direkte Einwirkung auf die Erythrocytenmembran deren Auflösung förderten.

Um die Hämolyse in Blutproben messen zu können, ist es erforderlich, deren Gerinnung zu verhindern. LINKE (20) und BEHRENS (2) schlagen vor, das Blut zu defibrinieren, entweder durch kreisendes Schütteln in silikonierten Erlenmeyer-Kolben (LINKE) oder durch Bindung des Gerinnungsproduktes an Glasperlen (BEHRENS). Nach MAIER (22) ist zu berücksichtigen, daß die Erythrocyten durch das Schütteln mechanisch geschädigt werden. Dies führt dazu, daß bereits nach Ablauf des Schüttelns im überstehenden Plasma eine Hämolyse sichtbar werden kann. Diese ist nicht gleichartig, sondern variiert in starkem Maße. Er lehnt daher diese Methode der Defibrinierung ab.

Als weitere Mittel zur Gerinnungshemmung kommen in Betracht: Citrat, Oxalat und Flourid. Heparin ist wegen seiner antikomplementären Wirkung nicht geeignet, da nach FISCHER das Komplement immer an der Zellauflösung beteiligt ist.

Eine unerläßliche Bedingung für die Genauigkeit der Messung des Hämolysegrades einer Blutprobe ist es, deren Besiedlung mit Bakterien zu verhindern. MAIER (22) berichtet: "Viele Bakterien produzieren Hämolsine, deren Wirksamkeit von den spezifischen Eigenschaften des

Stammes und Wirtes abhängig ist. Die Toxine treten mit der Membran in Verbindung und verändern ihre Permeabilitätsverhältnisse ... Hämolyse kann durch Streptokokken, Staphylokokken oder Coli-Bakterien ausgelöst werden. Besonders anaerobe hämolytische Streptokokken haben beträchtliche hämolytische Eigenschaften".

Um eine Beteiligung von Bakterien an der Hämolyse zu verhindern, schlägt BEHRENS (2) die Entnahme des Blutes mittels steriler Venülen vor. Das Angebot an Venülen, die zugleich eine Gerinnungshemmung ermöglichen, umfaßt solche mit Glasperlen, mit 3,8 %iger Natrium-Citrat-Lösung oder mit Zusatz von 0,08 g Natriumfluorid (Behring-Werke, Marburg). Von der Defibrinierung mit Glasperlen wurde abgesehen, da das bei dieser Methode erforderliche 10 - 15minütige intensive Schütteln kaum so durchgeführt werden kann, daß man mit Sicherheit eine gleichmäßige mechanische Schädigung der Erythrocyten sämtlicher Blutproben erreicht. Diese Voraussetzung muß aber erfüllt sein, wenn man den erhöhten Hämolysegrad einer Probe der Wirkung der zu untersuchenden Faktoren zuschreiben will. Auch die verfügbaren chemischen Substanzen zur Gerinnungshemmung sind nicht ohne Einfluß auf die Hämolyse, doch betrifft ihre Wirkung alle Blutproben völlig gleichmäßig.

Werden Blutproben mit Natrium-Fluorid versetzt, so wird die Glykolyse der Erythrocyten vollständig verhindert (PONDER (26) S. 364). Daraus entwickelt sich nach den Ausführungen verschiedener Untersucher (PONDER (26) S. 367; LÖHR (21); RUHENSTROTH-BAUER (28) u. a.) der Untergang dieser Zellen, da die für das Ionenungleichgewicht verantwortliche charakteristische Membranpermeabilität an die Intaktheit der energieliefernden Prozesse der Glykolyse gebunden ist.

Enthält nun ein dermaßen behandeltes Blut Erythrocyten von Carcinompatienten, so ist folgendes Ergebnis zu erwarten:

Wenn der Tumor ein bestimmtes Stadium erreicht hat, in dem sein Zerfall einsetzt, so wird durch diesen Vorgang die Lebensdauer der Erythrocyten verkürzt. Nach SCHLEGEL und WASSERMAN ist dies auf vorzeitige Alterung von Zellenzymen, v. a. der Glykolyse, zurückzuführen; daraus resultiert ein verfrühter Abfall des ATP-Gehaltes des Blutkörperchens, der für die Integrität der Zellmembran verantwortlich ist. Wird die Glykolyse durch Natrium-Fluorid unterbunden, so erreicht die bereits vorgeschädigte Zelle mit ihrem verminderten ATP-Gehalt früher jene kritische Konzentration an ATP, unterhalb deren das Ionenungleichgewicht an der Membran zusammenbricht, d. h. die Hämolyse eintritt. Der Hämoglobin-Gehalt des Serums eines Patienten mit Tumoranämie müßte folglich früher ansteigen als der bei einer gesunden Versuchssper-

son. Nach FISCHER erfolgt die vorzeitige Hämolyse durch Besetzung der Erythrocytenmembran mit lysierenden Substanzen. In einer mit Natrium-Fluorid behandelten Blutprobe addiert sich dieser Prozeß der Zellauflösung zu der durch das glykolysehemmende Fluorid bewirkten Hämolyse. Es ist also auch nach dieser Annahme eine raschere Steigerung des Hämoglobin-Gehaltes von Tumoreren gegenüber normalen zu erwarten.

Die Antwort auf die erste Frage, ob und in welchem Maße eine Anämie bei Tumoren im HNO-Bereich vorkommt, ergibt sich automatisch bei der Bestimmung des Hämolysegrades.

Die Untersuchung, die in Anlehnung an eine von BEHRENS (2) angegebene Methode durchgeführt wurde, geht in folgenden Schritten vor sich:

1. Entnahme von Blut aus den Venen des Vorderarmes bzw. der Ellenbeuge mit einer Venüle von 8 ml Fassungsvermögen, die jeweils 0,08 g Natrium-Fluorid enthält (Behring-Werke, Marburg/Lahn). Vorsichtiges Vermischen des Venülen-Inhaltes.
2. Äußerliche Desinfektion des Gummistopfens der Venüle mit Alkohol. Durchstechen des Gummistopfens mit einer sterilen Stahlkanüle Nr. 1 und Aspiration von 2 ml Blut mit steriler Spritze.
3. Umfüllen des aspirierten Blutes in Zentrifugen-Röhrchen. Daraus Entnahme von 0,02 ml Vollblut mit einer Saugpipette und Einfüllen dieser Menge in 5 ml einer Cyanid-Lösung zur Bestimmung des Hämoglobin-Gehaltes des Vollblutes (s. u. ab Nr. 5).
4. Beim Rest des aspirierten Blutes Trennung von Serum und Blutzellen durch 30-minütiges Zentrifugieren bei 1500 Umdrehungen/min.
5. Absaugen von 0,02 ml des überstehenden Serums mit Saugpipette. Einfüllen in 5 ml Cyanhämoglobin-Reagenz (Firma ASID), mindestens 30 min. stehen lassen.
6. Photometrische Hämoglobin-Bestimmung mit dem Apparat Elko II (Zeiss) nach Angaben in MÜLLER-SEIFERT (25), S. 385, nach Aufstellen einer Eichkurve mit Cyan-Hämoglobin-Standard (Firma ASID).
7. Aufbewahrung des in der Venüle verbliebenen Blutes im Brutschrank bei 37°C und weitere Entnahmen zur Hämoglobin-Bestimmung im Serum nach 24, 48 und 72 Stunden. Bei der letzten Entnahme wurden die Maßnahmen zur Sterilhaltung außer acht gelassen.

Sämtliche Messungen der Versuchsreihe wurden doppelt ausgeführt.

Die rechnerische Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach Angaben in "Documenta GEIGY" (6).

Bestimmt wurden der Mittelwert einer Gruppe " $\bar{x}$ ", die Streuung " s^2 ", die Standardabweichung " s ", sowie Streuung und Standardabweichung des Mittelwertes " $S_{\bar{x}}^2$ " bzw. " $s_{\bar{x}}$ ".

Die Wahrscheinlichkeit, daß die Differenz zwischen zwei verglichenen Mittelwerten auf Zufall beruht, wurde als "P" bestimmt. Dazu wurden folgende Formeln verwendet:

1. Standardabweichung der Differenz der Mittelwerte:

$$s_D = \sqrt{\frac{S_{x, \bar{x}}^2}{N} + \frac{S_{x, \bar{x}}^2}{N}}$$

2. Vom Mittelwert abweichender Wahrscheinlichkeitsbereich, innerhalb dessen zufällige Abweichungen zu erwarten sind

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_D}$$

3. Wahrscheinlichkeit für eine zufällige Verschiedenheit von Mittelwerten = "P". Diese Zahl "P" wurde einer Tabelle in "Documenta GEIGY" entnommen, die bei einem Freiheitsgrad unter 60 bei einem bestimmten Wert "t" angegeben ist (S. 26).

Sämtliche Zahlen sind in den Tabellen zur besseren Übersicht auf eine Dezimalstelle reduziert, während bei der Bestimmung der Werte deren drei berücksichtigt wurden.

Die Angaben in % Hämoglobin beziehen sich auf einen 100 %-Wert von 16 g Hb.

ERGEBNISSE

TABELLE I

Hämolyse in Blutproben von Kontrollpersonen. Natrium-Fluorid-Zusatz

%Hämolyse nach

Fall Nr.	Hb-Geh.	24std.	48std.	72std.	F. I.
I. 1	104	17.9	31.3	51.5	1.01
I. 2	96	10.5	27.5	52.4	0.99
I. 3	99	14.5	32.9	62.1	0.98
I. 4	86	16.5	40.0	57.9	0.99
I. 5	98	15.3	44.3	55.9	1.01
I. 6	110	10.7	45.0	55.3	1.00
I. 7	109	22.7	32.4	41.6	1.01
I. 8	98	25.0	35.7	44.9	0.99
I. 9	110	22.2	42.4	55.7	0.98
I. 10	104	22.5	38.9	50.8	1.02
I. 11	92	23.9	43.4	52.9	0.98
I. 12	98	27.3	33.3	53.3	0.99
I. 13	98	21.1	33.8	52.1	1.00
I. 14	97	20.8	33.7	44.2	1.00
I. 15	99	24.1	37.6	52.1	0.99
I. 16	94	21.6	30.2	41.5	0.98
I. 17	89	22.6	32.9	43.1	0.99
I. 18	91	20.8	33.6	40.8	1.00
I. 19	94	22.2	35.1	43.6	1.01
I. 20	96	23.4	34.6	46.5	0.97
I. 21	88	22.4	31.7	42.8	1.01
I. 22	92	19.7	30.4	40.5	1.00
I. 23	94	20.4	33.4	45.6	1.00
I. 24	97	21.6	34.6	46.5	1.00
I. 25	95	22.7	35.6	44.9	1.01
I. 26	93	19.8	38.4	49.2	0.99
I. 27	98	20.6	39.6	51.4	0.99
$\bar{x}$	97	20.9	35.6	48.9	0.99
s^2	38.2	11.8	19.4	27.0	
s	6.2	3.5	4.3	5.2	
$s_{\bar{x}}^2$	1.4	0.43	0.72	1.04	
$s_{\bar{x}}$	1.2	0.66	0.85	1.02	

TABELLE II

Hämolyse in Blutproben von Carcinom-Patienten. Natrium-Fluorid-Zusatz.

Fall Nr.	Diagnose	%Hb-Geh.	24std.	%Hämolyse nach			F. I.
				48std.	72std.		
II. 1	Larynx-Ca	82	21.5	47.1	74.0		0.98
II. 2	Larynx-Ca	72	16.9	53.3	72.9		0.99
II. 3	Tonsillen-Ca	74	39.3	49.5	57.2		0.96
II. 4	Ohr-Ca	85	23.5	51.0	65.7		0.97
II. 5	Larynx-Ca	62	41.6	51.0	55.8		0.92
II. 6	Larynx-Ca, Rec.	59	32.0	34.7	47.2		1.01
II. 7	Hypernephrr. -Metast.	90	36.1	61.1	75.0		0.98
II. 8	Epipharynx-Ca	61	34.0	60.0	73.4		0.96
II. 9	Larynx-Ca	87	19.9	54.4	59.9		0.97
II. 10	Larynx-Ca	60	29.0	51.3	64.1		0.99
II. 11	Larynx-Ca	67	22.4	44.7	68.1		1.02
II. 12	Zungen-Ca	74	28.5	47.8	66.9		0.95
II. 13	Larynx-Ca	78	31.2	52.6	72.4		0.98
II. 14	Hypopharynx-Ca	82	33.4	49.7	61.5		0.97
II. 15	Tonsillen-Ca	85	29.2	55.8	72.8		0.98
II. 16	Larynx-Ca	91	24.4	39.4	58.2		1.00
II. 17	Larynx-Ca	73	29.4	44.6	68.2		0.96
II. 18	Epipharynx-Ca	76	27.3	47.8	62.5		0.96
II. 19	Tonsillen-Ca	93	21.4	38.5	57.4		0.97
II. 20	Larynx-Ca	91	22.5	43.3	61.8		0.94
II. 21	Zungen-Ca	90	24.6	45.2	66.8		0.97
II. 22	Larynx-Ca	74	35.3	54.6	74.5		1.00
II. 23	Zungen-Ca	83	29.7	48.3	67.5		0.99
II. 24	Larynx-Ca	81	28.4	47.8	67.4		0.95
II. 25	Epipharynx-Ca	84	27.9	45.8	69.5		0.99
II. 26	Epiglottis-Ca	68	35.4	49.2	73.1		0.99
II. 27	Hypopharynx-Ca	61	37.2	48.5	71.9		0.91
	$\bar{x}$	77.4	28.6	48.8	66.0		0.97
	s^2	113.7	43.2	35.9	39.9		
	s	10.7	6.3	6.0	6.3		
	$s_{\bar{x}}^2$	4.23	1.6	1.8	1.44		
	$s_{\bar{x}}$	2.06	1.3	1.3	1.2		

TABELLE III

Hämolyse in Blutproben von Carcinom-Patienten, die auch nach Behandlung untersucht wurden. Natrium-Fluorid-Zusatz

Fall Nr.	Diagnose	%Hb-Geh.	%Hämolyse nach		
			24std.	48std.	72std.
II. 11	Larynx-Ca	67	22.4	44.7	68.1
II. 12	Zungen-Ca	74	28.5	47.8	66.9
II. 13	Larynx-Ca	78	31.2	52.6	72.4
II. 14	Hypopharynx-Ca	82	33.4	49.7	61.5
II. 15	Tonsillen-Ca	85	29.2	55.8	72.8
II. 17	Larynx-Ca	73	29.4	44.6	68.2
II. 18	Epipharynx-Ca	76	27.3	47.8	62.5
II. 22	Larynx-Ca	74	35.3	54.6	74.5
II. 24	Larynx-Ca	81	28.4	47.8	64.4
II. 26	Epiglottis-Ca	68	35.4	49.2	73.1
II. 27	Hypopharynx-Ca	61	37.2	48.5	71.9
	$\bar{x}$	74.5	30.7	49.4	68.8
	s^2	50.5	14.9	12.8	20.8
	s	7.1	3.9	3.6	4.5
	$s_{\bar{x}}^2$	4.6	1.4	1.3	1.9
	$s_{\bar{x}}$	2.1	1.2	1.1	1.4

TABELLE IV

Hämolyse in Blutproben der Carcinom-Patienten von Tabelle III nach Behandlung. Natrium-Fluorid-Zusatz

Fall Nr.	Diagnose	%Hb-Geh.	%Hämolyse nach		
			24std.	48std.	72std.
II. 11	Larynx-Ca	86	21.3	41.5	57.4
II. 12	Zungen-Ca	96	22.8	42.5	61.4
II. 13	Larynx-Ca	91	26.3	46.4	55.1
II. 14	Hypopharynx-Ca	94	27.1	43.6	58.9
II. 15	Tonsillen-Ca	97	21.6	44.7	61.3
II. 17	Larynx-Ca	93	21.7	39.4	54.6
II. 18	Epipharynx-Ca	85	23.6	40.8	55.2
II. 22	Larynx-Ca	86	30.1	42.8	57.1
II. 24	Larynx-Ca	94	22.3	41.4	56.3
II. 26	Epiglottis-Ca	84	29.6	42.3	58.9
II. 27	Hypopharynx-Ca	88	30.7	43.1	56.4
	$\bar{x}$	90.4	25.2	42.6	57.5
	s^2	22.2	13.6	3.9	5.6
	s	4.8	3.7	2.0	2.4
	$s_{\bar{x}}^2$	2.0	1.2	0.4	0.6
	$s_{\bar{x}}$	1.4	1.1	0.6	0.8

TABELLE V

Prüfung der Wahrscheinlichkeit der Verschiedenheit von zwei Mittelwerten

Der Unterschied ist dann als signifikant zu betrachten, wenn "P" kleiner ist als 0,05. $N + N'$ = Anzahl der Proben.

I. Hämoglobin-Gehalt der Blutproben

	s_D	$N + N'$		P
1. Kontrollpersonen-unbehandelte Ca-Pat.	2.54	7.7	54	0.001
2. Kontrollpersonen-behandelte Ca. Pat.	4.15	1.6	38	0.20- 0.10
3. Ca-Pat. vor u. nach Behandlung	2.61	6.1	22	0.001

II. Hämolyse der Blutproben

1. Kontrollpersonen-unbehandelte Ca. Pat.					
a) 24-std-Wert	1.63	4.7	54		0.001
b) 48-std-Wert	1.45	9.1	54		0.001
c) 72-std-Wert	1.90	8.5	54		0.001
2. Kontrollpersonen-behandelte Ca-Pat.					
a) 24-std-Wert	1.2	3.6	38	0.01-	0.001
b) 48-std-Wert	1.46	4.8	38		0.001
c) 72-std-Wert	1.73	4.9	38		0.001
3. Ca-Patienten vor u. nach Behandlung					
a) 24-std-Wert	1.2	4.6	22		0.001
b) 48-std-Wert	0.85	8.0	22		0.001
c) 72-std-Wert	1.45	9.1	22		0.001

DISKUSSION

Die Bestimmung des Hämoglobin-Gehaltes der Blutproben ergibt, daß der Mittelwert der unbehandelten Tumorpationen statistisch gesichert tiefer liegt als der der Kontrollpersonen. Jedoch ist zu ersehen, daß die Einzelwerte der Tumorträger innerhalb dieser Gruppe sehr stark schwanken; bei einigen Patienten ist eine Verminderung des Hb-Gehaltes überhaupt nicht festzustellen, bei anderen ist sie so geringfügig, daß sie nicht als auffallend zu betrachten ist.

Dieser Befund deckt sich mit den Äußerungen der in der Literaturübersicht zitierten Autoren.

BERLIN und Mitarbeiter (3) fanden bei ihren Untersuchungen an 66 Carcinom-Patienten in 32 % eine Anämie auf Grund von Plasmavolumen-Bestimmungen.

Nach WASSERMAN (33) ist das Ausmaß von Tumoranämien infolge von Blutverlusten dann am größten, wenn die Lage des Tumors den Blutaustritt beim nekrotischen Zerfall begünstigt. Bei den untersuchten Carcinomen im HNO-Bereich kann dieser Punkt von Bedeutung sein, da die Lokalisationen der Tumoren und damit die Möglichkeiten des Blutverlustes erheblich wechseln.

Ein weiterer, für das unterschiedliche Verhalten des Hb-Wertes wichtiger Punkt findet sich in der Bedeutung der Größe des Tumors und der davon abhängigen Menge der Zerfallsprodukte. Diese beiden Faktoren blieben in der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt.

HEILMEYER (12) schreibt: "Das im RES und am Rande von Entzündungsherden zur Anreicherung kommende Hämosiderin hat nämlich die Fähigkeit, Bakterientoxine und Gewebszerfallsgifte zu entgiften". Danach kann man erwarten, daß der für die Hb-Bildung wichtige Eisen-Stoffwechsel in diesem Sinne um so mehr beeinflußt wird, je mehr das Eisen zur "Entgiftungsfunktion" herangezogen wird. Auch die Zitate der Autoren, die eine verminderte Knochenmarks-Aktivität für die Entstehung der Tumoranämie als Erklärung mit heranziehen, lassen eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Anämie von der Größe erkennen.

SCHULTEN (30) bemerkt: "Das Knochenmark kann ... auch durch giftige Stoffe, die von bösartigen Tumoren ausgehen, in seiner Tätigkeit so gehemmt werden, daß es den Ansprüchen nicht mehr gewachsen ist".

MARK (23) spricht von einer von Tumoren ausgehenden toxischen Wirkung auf die blutbildenden Organe, und FLEISCHHACKER (9) stellt fest, daß sich die Anämien bei malignen Tumoren bei Ausschluß von Blutverlusten i. w. als Folge einer toxischen Markbeschädigung durch Stoffwechselprodukte erklären.

Alle diese als Ursachen einer Anämie erwähnten Faktoren steigern sich mit dem Ausmaß eines Tumors. Nach diesen Ansichten führt also das fortschreitende Wachstum eines Tumors zu einem zunehmenden Abfall des Erythrocyten-Gehaltes des Blutes.

HYMAN und HARVEY (15) untersuchten den Eisen-Stoffwechsel bei einem Personenkreis mit fortgeschrittenen Carcinomen, bei dem also Größe und Zerfall der Tumoren bereits einen hohen Grad erreicht hatten. Ihre Ergebnisse zeigen, daß in ca. 70 % der Fälle der Plasma-Eisenspiegel und ebenso der Plasmagehalt an eisenbindendem Globulin erniedrigt war. Obwohl die Autoren also das Ausmaß der Carcinome weitgehend berücksichtigten, ist keine einheitliche Reaktion des überprüften Teiles des Eisen-Stoffwechsels bei allen Patienten festzustellen.

Recht deutlich wird ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Anämie und der Größe des dafür verantwortlichen Tumors bei den Autoren herausgestellt, die eine gesteigerte Hämolyse als Ursache des Erythrocytenmangels anführen.

WASSERMAN (33) betrachtet u. a. ein bei Tumoren entstehendes "ungünstiges Plasma- und Körpermilieu" als das erste Glied einer Kette von Faktoren, die zur beschleunigten Alterung von Erythrocyten führen. Es ist zu ersehen, daß dieser Vorgang bei maximal "ungünstigen" Bedingungen am stärksten auftritt, also bei zunehmender Größe eines Tumors deutlicher zu beobachten sein wird. Des weiteren sind nach WASSERMAN mit dem Auftreten eines Tumors "allgemeine Stoffwechsel-Abweichungen (general metabolic aberrations)" verknüpft. Daraus resultiert eine Aktivitätsminderung von "Plasma-Inhibitoren", welche die potentiellen Hämolytine des Plasmas im Normalfall an der Entfaltung hindern. Es ist zu erwarten, daß auch diese "Stoffwechsel-Abweichungen" der Größe des Tumors entsprechen. SCHLEGEL (29) beschreibt eine Inaktivierung der für die Integrität der Zellmembran verantwortlichen Zell-Enzyme im Gefolge von Tumoren, die zum vorzeitigen Zerfall der Zelle führen. Die Ursache dafür sieht er in einer gesteigerten Aggressivität des Erythrocyten-Milieus, hervorgerufen durch Stoffwechselprodukte des zugrundeliegenden Tumors. Nach FISCHER (8) entstehen bei der Nekrose eines Tumors lysierende Substanzen, darunter viele Gewebszerfalls-Produkte. Die Hämolyse nimmt danach mit der Größe eines Tumors und der Menge seiner Zerfallsprodukte zu.

Der Mittelwert des Hb-Gehaltes von Patienten, deren Tumoren durch operative Entfernung, Bestrahlung oder Kombination der beiden Methoden behandelt wurden, liegt niedriger als der der Kontrollgruppe. Ein Vergleich der beiden Werte ergibt jedoch, daß "P" mit 0.10 - 0.20 größer ist als 0.05, d. h. die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Unterschiedes zwischen den Mittelwerten anzunehmen ist. Die Einzelwerte der behandelten Personen zeigen dabei recht erhebliche Abweichungen vom Mittelwert. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die operative Behandlung vor einem sehr unterschiedlichen Zeitraum erfolgte, der von 10 Tagen bis zu einigen Wochen reichte. Es fielen in diese Gruppe also auch Patienten, die bei Vorliegen einer präoperativen Tumoranämie diese u. U. noch nicht ausreichend kompensiert hatten oder noch unter den Auswirkungen der beschriebenen anämiefördernden Faktoren standen. Ferner ist zu bedenken, daß die teilweise durchgeführte Strahlenbehandlung durch die Steigerung des Gewebszerfalls die Entstehung einer Anämie begünstigen kann.

Vergleicht man den Hb-Gehalt der Blutproben von Patienten vor und nach operativer Tumorentfernung, so zeigt sich ein signifikanter Anstieg nach völligem Abschluß der Behandlung. Wenn aber die Werte kurz nach der Operation bzw. während der Nachbestrahlung zum Vergleich herangezogen würden, so war dieser Unterschied nicht signifikant.

Bei allen Deutungen der errechneten Werte bleibt schließlich zu berücksichtigen, daß die Höhe des Hb-Gehaltes zahlreichen anderen Einflüssen unterworfen sein kann, die bei der vorliegenden Arbeit nicht beachtet wurden. Ihre Aufzählung würde in diesem Rahmen zu weit führen. Die Feststellung einer Anämie beim einzelnen Tumorpatienten verliert unter diesen Umständen weiter an Aussagekraft.

Auf die Fehlerquellen der verwendeten photometrischen Hb-Messung wird in "MÜLLER-SEIFERT" (25) S. 384 hingewiesen:

"... man darf nicht vergessen, daß sich ... eine Reihe von Eigenschaften der lichtelektrischen Zellen sehr störend bemerkbar machen:

1. Abhängigkeit des Photostroms von der Dauer der Belichtung.
2. Vom Alter der Zelle.
3. Der Photostrom ist nicht streng proportional der Lichtintensität.

Kommen dann noch spektral unreines Licht und Helligkeitsschwankungen der Lichtquelle hinzu, so können ganz beträchtliche Fehler entstehen".

Die so entstehenden Verfälschungen der tatsächlichen Werte fallen bei der vorliegenden Arbeit aus mehreren Gründen nicht zu stark ins Gewicht:

1. Es wurden nicht die Werte von Einzelfällen zur Berechnung herangezogen, sondern die eines größeren Kollektivs, bei dem mit großer Wahrscheinlichkeit ein Ausgleich der Fehlerquellen zu erwarten ist, da diese alle Messungen gleichermaßen betreffen.

2. Es wurden keine Absolutwerte berechnet, sondern die Differenz zwischen zwei den gleichen methodischen Fehlern unterworfenen Mittelwerten verglichen.

3. Sämtliche Messungen wurden doppelt ausgeführt und der arithmetische Mittelwert zur weiteren Berechnung verwendet.

Der zweite Teil der Arbeit stellt einen Versuch dar, den etwaigen Anteil einer gesteigerten Hämolyse bei der Entstehung von Tumoranämien bei Patienten mit Carcinomen im HNO-Bereich zu messen. Dabei wurden in Blutproben - mit Zusatz von Natrium-Fluorid zur Gerinnungshemmung - die Mittelwerte der Hämolyse von Kontrollpersonen mit denjenigen von Carcinom-Patienten verglichen.

Angaben über das Ausmaß der gesteigerten Hämolyse finden sich bei SCHLEGEL (29). Er untersuchte die Überlebenszeit von Erythrocyten, die von gesunden Personen auf den Organismus von Ca-Patienten übertragen wurden und fand einen Häufigkeitsgipfel der Überlebensdauer bei 50 - 70 Tagen. Darnach wurden die roten Blutkörperchen beim Ca-Patienten ungefähr doppelt so schnell abgebaut wie im Normalfall. Zu ähnlichen Ergebnissen führten die nach der gleichen Methode durchgeführten Arbeiten von HYMAN und HARVEY (15), die nach 35 Tagen eine 50 %ige Zerstörung der übertragenen Zellen maßen. Unter Zugrundelegung dieser Zahlen überlagern sich bei der gewählten Versuchsanordnung folgende Formen der Erythrocyten-Zerstörung:

1. Autohämolyse nach LINKE (20): sie ereignet sich in isolierten Blutproben und ist auf die Verschlechterung der Ernährungsbedingungen, v. a. auf den Mangel an Glykogen, zurückzuführen. Nach BEHRENS (2) beträgt sie maximal nach 24 std. 1,3 %, nach 48 std. 2,1 %. Ihr Ausmaß ist dann zu vernachlässigen, wenn die Veränderung durch den Natrium-Fluorid-Zusatz, der die Glykolyse hemmt, wesentlich größer ist.

2. Hämolyse durch den Einfluß des Carcinoms:

Nach den zitierten Autoren ist sie bei fortgeschrittenen Carcinomen recht beträchtlich und führte in den erwähnten Versuchen zu einer Verdoppelung der Erythrocytenzerstörungsrate. Unter der Annahme, daß im Normalfall 100 % des Hb-Gehaltes in 120 Tagen abgebaut werden, bedeutet dies eine Steigerung der täglichen Abbaquote um ca. 0,8 % des gesamten Hb-Gehaltes. Diese Zahlen aus dem physiologischen Milieu lassen sich natürlich nicht

auf die im vorliegenden Versuch wesentlich veränderten Verhältnisse übertragen. Aber man darf annehmen, daß die pathologisch gesteigerte Hämolyse unter den Versuchsbedingungen nicht geringer sein wird. (s. Methodik).

3. Hämolyse durch Natrium Fluorid

Das Ausmaß dieser Form der Zellzerstörung ist davon abhängig, wie stark die Glykolyse durch den Zusatz von 0.08 g Natrium-Fluorid zu 8 ccm Blut gehemmt wird. Eine durch pathologische Faktoren verursachte Hämolyse wird sich also am stärksten dann zeigen, wenn der Anteil der durch Natrium-Fluorid ausgelösten Erythrocytenzerstörung am geringsten ist.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Natrium-Fluorid-Hämolyse der Kontrollpersonen in den ersten 24 Stunden am stärksten ist und in den weiteren Messungen abfällt. Eine pathologische Steigerung wird also zu spätesten Zeitpunkt am deutlichsten zu erkennen sein. Die Standardabweichungen bleiben während der gesamten Versuchsdauer annähernd gleich.

Die erste Gruppe der Hämolysewerte in Tabelle V zeigt den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den unbehandelten Tumorpatienten; die Mittelwerte sind zu jedem Zeitpunkt der Messung signifikant verschieden. Der Unterschied der Mittelwerte der Tabellen I und II wächst mit der Dauer des Versuches. Dieses Ergebnis deckt sich mit der oben angeführten Überlegung, daß sich eine pathologische Hämolysesteigerung zum spätesten Zeitpunkt am deutlichsten zeigen wird.

Der Vergleich zwischen den Mittelwerten der Kontrollgruppe und den behandelten Tumorpatienten zeigt ebenfalls bei jeder Messung einen signifikanten Unterschied. Es ist aber aus Tabelle I und IV zu ersehen, daß die Differenz der Vergleichswerte wesentlich geringer ist als bei der vorhergehenden Gegenüberstellung.

Die dritte Gruppe schließlich vergleicht die Hämolyserate der Blutproben von Patienten vor und nach der operativen Entfernung von Tumoren. Es ergibt sich, daß die Hämolysegeschwindigkeit nach der Behandlung zu jedem Zeitpunkt signifikant niedriger liegt als vorher.

Die Bestimmung des Färbeindex in Tabelle I und II zeigt, daß bei den untersuchten Patienten mit Tumoren eine normochrome Anämie vorliegt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen der meisten zitierten Literaturstellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersucht wurden 27 Patienten mit Carcinomen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, davon 11 sowohl vor als auch nach operativer Behandlung; dazu 27 gesunde Personen, von denen für die vorliegende Arbeit normale Werte zu erwarten waren (= Kontrollpersonen).

Es wurde folgendes festgestellt:

1. der durchschnittliche Hb-Gehalt der Blutproben von Carcinompatienten liegt signifikant unter dem der Kontrollpersonen.
2. Der mittlere Hb-Gehalt der Blutproben von operativ behandelten Carcinompatienten unterscheidet sich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe.
3. Der Hb-Gehalt der Blutproben von Carcinompatienten ist nach der operativen Entfernung des Tumors signifikant größer als vorher.
4. Der Färbeindex ist in allen verglichenen Gruppen annähernd gleich hoch.
5. Die Hämolysegeschwindigkeit in Blutproben von Carcinom-Patienten liegt signifikant über der von Kontrollpersonen.
6. Die Hämolyserate behandelter Carcinompatienten übertrifft ebenfalls diejenige der Kontrollgruppe, jedoch ist der Unterschied geringer als vor der Behandlung.
7. Nach der operativen Entfernung des Tumors vermindert sich die Hämolysegeschwindigkeit in Blutproben von Carcinompatienten signifikant.

LITERATUR

- (1) BERGENHEIM, D., Z. ges. exp. Med. 97, 555 (1936)
FÄHRAEUS, R.:
- (2) BEHRENS, D.: Hämolysen u. hämol. Erkrankungen, S. 87
Bericht v. 7. Freiburger Symposion
Hrsg.: H. SCHUBOTHE
Berlin (u. a.) SPRINGER 1961
- (3) BERLIN, N. I.: Cancer 8, 796 (1955)
- (4) CHODOS, R. B., J. Clin. Invest. 32, 560 (1956)
MOSES, J.:
- (5) DACIE, J. V.: Handbuch d. gesamten Hämatologie
III, 1, S. 615
Hrsg.: L. HEILMEYER u. A. HITTMAIR
München (u. a.) URBAN u. SCHWARZEN-
BERG (1957)
- (6) DOCUMENTA GEIGY, (1955)
- (7) DONOHUE, D. M., J. Amer. med. Ass. 161, 784 (1956)
GABRIO, B. W.,
FINCH, C. A.
- (8) FISCHER, H., Hämolysen u. hämol. Erkrankungen
ARGENTON, H., S. 65
FRITSCH, W.: siehe unter (2)
- (9) FLEISCHHACKER, H.: Handbuch d. ges. Hämatologie III, 1,
S. 325 (1960)
- (10) GILBERTSEN, A. S., J. Clin. Invest. 38, 1166 (1959)
LOWRY, P. T., 38, 1175 (1959)
HAWKINSON, V.:
- (11) GORDIN, RUBEN: Act. med. scand. 143, (1952)
- (12) HEILMEYER, L.: a) Handbuch d. ges. Hämatologie III, 1,
S. 347 (1960)
b) Hämolysen u. hämol. Erkrankungen, S. 83
siehe unter (2)

- (13) HENATSCH, H. D. : LANDOIS-ROSEMAN, Lehrb. d. Physiologie d. Menschen, S. 547
München (u. a.) URBAN u. SCHWARZENBERG (1962)
- (14) HOFF : zitiert nach (8)
- (15) HYMAN, G. A., Amer. J. Med. 19, 350 (1955)
HARVEY, J. E. :
- (16) ISLIKER, H. : Immunpathologie, S. 29
1. Int. Symposion Seelisberg
Hrsg. : P. GRABER u. P. MIESCHER
Basel, Stuttgart SCHWABE (1959)
- (17) KARLSON, P. : Kurzes Lehrbuch der Biochemie, S. 223
Stuttgart THIEME (1961)
- (18) KISS, F. : a) Verh. d. Anat. Ges., Stockholm (1956)
b) Proc. of the 7th Congr. Intern. Soc.
Blood Transfusion, Rom 1958
- (19) LEROY, E. P., BLOOD 10, 912 (1955)
SPURRIER, W. :
- (20) LINKE, A., Hämolysen u. hämol. Erkrankungen, S. 84
SCHINDER, S. : (siehe unter (2))
- (21) LÖHR, G., Klin. Wschr. 21, 1008 (1958)
WALLER, H. D.,
KARGES, O.,
SCHLEGEL, B.,
MÜLLER, A. A. :
- (22) MAIER, G. : Hämolysen u. hämolytische Krankheiten
Bern HUBER (1950)
- (23) MARK, R. E. : Handbuch d. ges. Hämathologie V, 3,
2. Hlbbd., S. 386 (1964), siehe unter (5)
- (24) MILLER, A., J. Clin. Invest. 35, 1248 (1956)
CHODOS, R. B.,
EMERSON, CH. P.,
ROSS, J. F. :
- (25) MÜLLER-SEIFERT Taschenbuch der medizinisch-klinischen
Diagnostik. München BERGMANN (1962)

- (26) PONDER, E.: Hemolysis and related phenomena
New York (1948)
- (27) RAPPORT, M. M.,
GRAF, L.: Cancer Research 21, 1225 (1961)
- (28) RUHENSTROHT-BAUER, G.: Hämolyse u. hämol. Erkrankungen, S. 22
siehe unter (2)
- (29) a) SCHLEGEL, B.: Hämolyse u. hämol. Erkrankungen, S. 335
siehe unter (2)
- b) SCHLEGEL, B.,
KAPPEST, P.: Klin. Wschr. 34, 805 (1956)
- (30) SCHULTEN, H.: Handbuch d. ges. Hämatologie, IV, 2,
S. 276 (1963) siehe unter (5)
- (31) STICH, W.: Hämolyse u. hämol. Erkrankungen, S. 98
siehe unter (2)
- (32) TERBRÜGGEN, A.: Beitr. path. Anat. 98, 264 (1963)
- (33) WASSERMAN, U.,
STATS, D.,
SCHWARTZ, L.,
FUDENBERG, . H.: Amer. J. Med. 18, 961 (1955)

Am Ende der Dissertation möchte ich Herrn Professor Dr. Herrmann für die Überlassung des Themas sowie Herrn Priv. -Doz. Dr. Gastpar für seinen mir zuteil gewordenen Rat bei der Problemstellung, den Untersuchungen und der Abfassung der Dissertation meinen Dank aussprechen.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Bäckermeisters Georg Weidenhiller und seiner Ehefrau Helene Weidenhiller, geborene Frank, wurde ich, Siegbert Weidenhiller, am 27. Juni 1939 in Hütting, Kreis Neuburg/Donau (Bayern) geboren.

Von 1945 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Hütting, anschließend das Humanistische Gymnasium in Neuburg/Donau bis zur Reifeprüfung im Juli 1958.

Nach einer zweijährigen Dienstzeit bei der Bundeswehr begann ich im Wintersemester 1960/61 mit dem Studium der Medizin an der Universität München, in dessen Verlauf ich im Sommersemester 1961 den ersten, und im Wintersemester 1962/63 den zweiten Teil der ärztlichen Vorprüfung bestand.

Das medizinische Staatsexamen legte ich im Frühjahr 1966 an derselben Universität ab.



